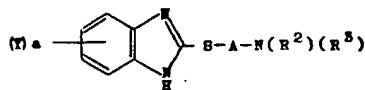


特開 昭49-13172(2)

の塩の製造法。

(2) 一般式

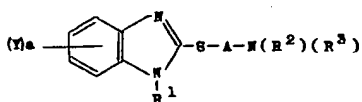


〔式中の R^2 、 R^3 は同一または異なつて水素、低級アルキル、低級アルケニル、核に置換基を有していてもよいアラルキルを示し、また $B(R^2)$ (R^3)は飽和異項環を形成することもある。 A は炭素数6個までのアルキレンを、 a は1~4の整数を、 a 個の Y は各々水素、ハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシ、ポリハロ低級アルキル、ポリハロ低級アルキル、ニトロ基を示す。〕

で表わされる化合物と一般式



〔式中の R^1 は $R-(CH_2)_n-$ 、 $R-CH(OH)(CH_2)_m-$

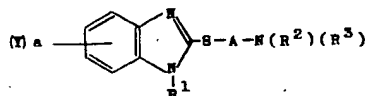


〔 I 〕

〔式中の R^1 は $R-(CH_2)_n-$ 、 $R-CH(OH)(CH_2)_m-$ または $R-CO(CH_2)_n-$ { R はハロゲン (F , Cl , Br 等)、低級アルキル (メチル、エチル、プロピル等)、低級アルコキシ (メトキシ、エトキシ等)、アルキレンジオキシ (メチレンジオキシ等)、ニトロ基等を置換基として有していてもよい芳香族炭化水素残基 (フェニル、ナフチル等) または芳香族複素環残基 (フリル、チエニル、ピリジル等) を、 n は1~2を、 m は0~1を示す。} で表わされる基を、 R^2 、 R^3 は同一または異なつて水素、低級アルキル、低級アルケニル (ビニル、アリル等)、核に置換基 (ハロゲン、低級ア

ルキル、低級アルコキシ、ポリハロ低級アルキル、ニトロ基等)を有していてもよいアラルキルを示し、また $B(R^2)$ (R^3)は飽和異項環 (ピロリジン、ピペリジン、ピペコリン、モルホリン、チオモルホリン、ピペラジン、メチルピペラジン、ヒドロキシエチルピペラジン、ホモピペラジン等)を形成することもある。 A は炭素数6個までのアルキレン (エチレン、トリメチレン、プロピレン、2-メチルトリメチレン等) を、 a は1~4の整数を、 a 個の Y は各々水素、ハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシ、ポリハロ低級アルキル (トリフルオロメチル等)、ニトロ基を示す。〕

で表わされる化合物を反応させることを特徴とする一般式



〔式中の $(I)a$ 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 A は前記のものと同様である。〕

で表わされるベンズイミダゾール誘導体またはその塩の製造法。

1. 発明の詳細な説明

本発明は一般式

ルキル、低級アルコキシ、ポリハロ低級アルキル、ニトロ基等)を有していてもよいアラルキルを示し、また $B(R^2)$ (R^3)は飽和異項環 (ピロリジン、ピペリジン、ピペコリン、モルホリン、チオモルホリン、ピペラジン、メチルピペラジン、ヒドロキシエチルピペラジン、ホモピペラジン等)を形成することもある。 A は炭素数6個までのアルキレン (エチレン、トリメチレン、プロピレン、2-メチルトリメチレン等) を、 a は1~4の整数を、 a 個の Y は各々水素、ハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシ、ポリハロ低級アルキル (トリフルオロメチル等)、ニトロ基を示す。〕

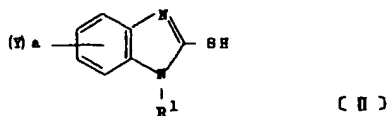
で表わされるベンズイミダゾール誘導体またはその塩 (無機酸塩、有機酸塩、第4級アンモニウム塩)の製造法に関するものである。

本発明によれば一般式〔 I 〕で表わされる化合

物は次の2方法によつて製造できる。

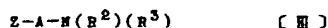
方法①

一般式



〔式中の R^1 , (M) は前記のものと同義である。〕

で表わされる化合物と一般式



〔式中の A , R^2 , R^3 は前記のものと同義であり、 Z は活性エステル基 (ハロゲン、フェニルスルホニルオキシ、p-トリルスルホニルオキシ、メチルスルホニルオキシ等) を示す。〕

で表わされる化合物とを反応させる。

方法②

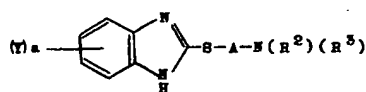
一般式

ド、炭酸アルカリ、有機アミン、水素化ナトリウム、ナトリウムアミド等) の存在下に行なうこともでき、特に方法②の反応ではこれは必須である。

一般式〔 I 〕で表わされる化合物は所望により、常法に従つて塩酸塩、硫酸塩等の無機酸塩、シュウ酸塩、マレイン酸塩、ピクリン酸塩等の有機酸塩あるいは第4級アンモニウム塩にすることもできる。

かくして得られる本発明化合物は新規であり、強力な抗ヒスタミン作用を有し医薬として有用である。ちなみに、本発明化合物の類似化合物として一般式〔 I 〕の R^1 が低級アルキル、アミノアルキルであるような化合物は公知であるが、その薬理作用については詳しく報じられていない。

本発明者等はこの公知化合物についても薬理試験を行なつたが顕著な抗ヒスタミン作用はみられな



〔式中の R^2 , R^3 , A , (M) は前記のものと同義である。〕

で表わされる化合物と一般式



〔式中の R^1 , Z は前記のものと同義である。〕

で表わされる化合物とを反応させる。反応は不活性溶媒中 (ベンゼン、エーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、アセトン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、酢酸エチル、アルコール、水およびそれらの混合物等)、一般に室温ないし溶媒の沸点の間で行なわれるが、好ましくは $50 \sim 100^\circ\text{C}$ である。また必要に応じて脱酸剤 (水酸化アルカリ、アルカリアルコキシ

かつた。

以下に実施例を示して本発明をさらに具体的に説明する。

実施例 1.

1-ベンジル-2-メルカプトベンズイミダゾール 4.8 g をベンゼン 300 ml に懸濁させ、これに50%水酸化ナトリウム 9.6 g を加えて攪拌すると吹立ち、カヌ状になる。これにジメチルアミノエチルクロライド塩酸塩 2.17 g をベンゼン 200 ml に懸濁させた液を加えて3時間還流する。

白色カヌ状物は徐々に溶解し、赤黒色溶液になる。これを冷後、洗液が中性になるまで水洗し、希塩酸で抽出する。(塩酸溶液は茶色を示す。) 抽出液を炭酸カリで弱アルカリ性になると抽出物が分離するのでこれをクロロホルムで抽出する。この抽出液を芒硝で乾燥後、濃縮すれば1-ベンジル

BEST AVAILABLE COPY

2-(2-ジメチルアミノエチルチオ)ベンズ
イミダゾール1.5gが赤色油状物として得られる。
これを塩酸塩にした後エタノールから再結すれば
融点197~198度の1-ベンジル-2-(2-
ジメチルアミノエチルチオ)ベンズイミダゾ-
ール・2塩酸塩が白色結晶として得られる。

実施例2

1-ベンジル-2-メルカプトベンズイミダゾ-
ール1.2gを95%エタノールに溶解させた液に
水酸化カリウム6.7gを加えると発熱し、濃赤色
溶液になる。これにジベンジルアミノエチルクロ-
ライド塩酸塩17.8gを50%エタノール100
ccに溶かし、溶液を加え1時間還流下に撹拌する。
冷後、析出する結晶を採取し、水洗後エタノール
から再結すれば融点96~98度の1-ベンジル
-2-(2-ベンジルアミノエチルチオ)ベンズ
ール・2塩酸塩が白色結晶として得られる。

以下同様にして次の化合物が製造できる。

- ◎ 1-ベンジル-2-(2-ジエチルアミノエ
チルチオ)-5-トリフルオロメチルベンズイミ
ダゾール・マレイン酸塩 融点147~148度
- ◎ 1-フルフリル-2-(2-ジメチルアミノ
エチルチオ)ベンズイミダゾール・塩酸塩 融点
166~170度
- ◎ 1-ブエナシル-2-(2-ジメチルアミノ
エチルチオ)ベンズイミダゾール 融点140~
143度
- ◎ 1-(2-ピリジリメチル)-2-(2-ジ
メチルアミノエチルチオ)ベンズイミダゾール・
塩酸塩、融点119~120度
- ◎ 1-(2-ピリジリエチル)-2-(2-ジ
メチルアミノエチルチオ)ベンズイミダゾール・

イミダゾール1.45gが白色針状結晶として得ら
れる。

実施例3

2-(2-ジメチルアミノエチルチオ)ベンズ
イミダゾール1.3gを無水ジオキサン10ccに
溶解し、これに50%水酸化ナトリウム2.9gを
加えて6時間加熱する。ついで4-クロロベンジ
ルクロライド10.9gのトルエン溶液を加えて1
00度で8時間還流する。冷後、不溶物を除き溶
液を完全蒸餾する。残存する油状物をベンゼンに
溶かし、希水酸化ナトリウム溶液で洗滌、ついで
水で洗った後、希塩酸で抽出する。以下実施例1
と同様に処理し、得られる塩酸塩を活性炭処理し
た後イソプロピルアルコールから再結すれば融点
163度の1-(4-クロロベンジル)-2-(
2-ジメチルアミノエチルチオ)ベンズイミダゾ

塩酸塩 融点126~128度

- ◎ 1-(4-ヒドロキシフェニル)-2-(
2-ジメチルアミノエチルチオ)ベンズイミダゾ
ール・3/2塩酸塩・1/2水和物 融点137~
138度
- ◎ 1-(2-チエニル)-2-(2-ジメチルア
ミノエチルチオ)ベンズイミダゾール・2塩酸塩
・1/2水和物、(吸湿性) 融点89~92度
- ◎ 1-ブエナシル-2-(2-ジメチルアミノ
エチルチオ)ベンズイミダゾール・2塩酸塩 融
点169度
- ◎ 1-ベンジル-2-(2-メチルアミノエチ
ルチオ)ベンズイミダゾール・2塩酸塩・1/2
水和物、(吸湿性) 融点166~169度
- ◎ 1-ベンジル-2-(2-ジメチルアミノエ
チルチオ)ベンズイミダゾール・メトローダイド

BEST AVAILABLE COPY

時点1717

4. 前記以外の発明者

代理人 弁護士 高宮 敏



住 所 福岡県筑上郡吉富町大字広津 1336

氏 名 小 崎 雅 弘

BEST AVAILABLE COPY